



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

EP04/8933

REC'D 23 SEP 2004

WIPO

PCT

Bescheinigung

Certificate

Attestation

Die angehefteten Unterlagen stimmen mit der ursprünglich eingereichten Fassung der auf dem nächsten Blatt bezeichneten europäischen Patentanmeldung überein.

The attached documents are exact copies of the European patent application described on the following page, as originally filed.

Les documents fixés à cette attestation sont conformes à la version initialement déposée de la demande de brevet européen spécifiée à la page suivante.

Patentanmeldung Nr. Patent application No. Demande de brevet n°

03018222.4

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Der Präsident des Europäischen Patentamts;
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets
p.o.

R C van Dijk



Anmeldung Nr.:
Application no.: 03018222.4
Demande no:

Anmeldetag:
Date of filing: 11.08.03
Date de dépôt:

Anmelder/Applicant(s)/Demandeur(s):

LESAFFRE et Cie
41, rue Etienne Marcel
F-75001 Paris
FRANCE

Bezeichnung der Erfindung/Title of the invention/Titre de l'invention:
(Falls die Bezeichnung der Erfindung nicht angegeben ist, siehe Beschreibung.
If no title is shown please refer to the description.
Si aucun titre n'est indiqué se référer à la description.)

Agent et préparation pour le traitement ou la prévention de l'hyperglycémie ou
pour la stabilisation de la glycémie

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed /Priorité(s)
revendiquée(s)
Staat/Tag/Aktenzeichen/State/Date/File no./Pays/Date/Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation/International Patent Classification/
Classification internationale des brevets:

A61K35/00

Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten/Contracting states designated at date of
filing/Etats contractants désignées lors du dépôt:

AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HU IE IT LU MC NL
PT RO SE SI SK TR LI

11. Aug. 2003

**Agent et préparation pour le traitement ou la prévention
de l'hyperglycémie ou pour la stabilisation de la glycémie**

La présente invention concerne le traitement et la
5 prévention de l'hyperglycémie, ainsi que la stabilisation
de la glycémie.

Un grand nombre de composés ont déjà été proposés pour
la prévention de l'hyperglycémie, pour le traitement de
l'hyperglycémie et/ou pour la stabilisation de la
10 glycémie, en particulier en cas de diabète.

On a ainsi proposé des produits à base de levure,
comme notamment de la levure en tant que telle, de
l'extrait de levure, un facteur de tolérance au glucose à
base de chrome (GTF) extrait d'une levure enrichie en
15 chrome, et aussi une préparation cellulaire de levure de
brasserie.

Ainsi, JP-A-61-167622 propose un agent de lutte contre
le diabète à base d'une fraction cellulaire de levure de
brasserie appelée paroi cellulaire dans ce document et
20 obtenue par hydrolyse de levure de brasserie désamérisée
pendant au moins 2 heures à une température de 50 à 70°C
et extraction aqueuse des constituants solubles dans
l'eau. Ladite fraction cellulaire de levure de brasserie
présente notamment une teneur en glucanes d'environ 14,8%,
25 une teneur en mannanes d'environ 13,9%. Ladite fraction
cellulaire présente également une teneur en glycogène
d'environ 24,9%. Le glycogène ou amidon de foie (en
anglais : « liver starch » ; en allemand :
« Leberstärke ») est une polysaccharide de réserve
30 également présent dans les muscles et en particulier dans
le foie. Ce glycogène est également une substance de
réserve de la levure, utilisée par celle-ci comme source
d'énergie pour assurer sa survie. Alors qu'il est un des
composants principaux de la fraction cellulaire décrite
35 dans cette demande japonaise, il ne fait pas partie de la

paroi cellulaire des levures.

Selon la présente invention, il a maintenant été constaté qu'il est possible d'obtenir des écorces de levure efficaces en tant qu'agent pour la prévention et le traitement de l'hyperglycémie et présentant une teneur en glycogène faible, lesdites écorces de levure pouvant être obtenues par un procédé d'autolyse ou d'hydrolyse enzymatique simple.

Le terme « écorce de levure » se réfère à la fraction insoluble des cellules de levure, non enrichies en chrome, obtenue après une autolyse ou une hydrolyse enzymatique, essentiellement par des protéases, conduisant à la solubilisation d'au moins 50% et de préférence d'au moins 60% en masse des matières sèches des cellules de levure entières et conservant les polysaccharides de structure de la paroi cellulaire, c'est-à-dire les β -glucanes et les mannanes, ces mannanes étant sous forme de mannoprotéines.

Cette autolyse ou hydrolyse enzymatique est conduite de manière à solubiliser l'essentiel des sucres de réserve de la cellule de levure que sont le glycogène et la tréhalose. Les écorces de levure sont obtenues par séparation de la fraction solubilisée par l'autolyse ou l'hydrolyse enzymatique, celle-ci ayant une durée de préférence d'au moins 18 heures. Les procédés préférés d'autolyse des crèmes de levure sont décrits pages 370 à 377 dans l'ouvrage de référence « Yeast Technology », 2^{ème} édition, 1991, G. Reed et T.W. Nogodawithana, publié par Van Nostrand Reinhold, New York, ISBN 0-442-31892-8. Les écorces de levure ainsi obtenues sont ensuite typiquement séchées par un procédé classique de séchage, comme le séchage par atomisation ou le chauffage sur rouleaux chauffés.

Les écorces de levure suivant l'invention sont des écorces de levures du genre *Saccharomyces* appartenant de préférence à l'espèce *Saccharomyces cerevisiae*.

Lesdites levures sont de préférence des levures de boulangerie. Une levure de boulangerie est une levure appartenant à l'espèce *Saccharomyces cerevisiae*, fabriquée à l'aide essentiellement d'une multiplication ou culture
 5 aérobie comme enseignée dans l'ouvrage de référence « Yeast Technology » cité ci-dessus et n'ayant servi avant son autolyse ou hydrolyse enzymatique à aucun usage, contrairement, par exemple, à de la levure de brasserie qui est un sous-produit de la fabrication de la bière et
 10 qui a donc servi à fabriquer de la bière avant sa récupération pour son autolyse ou hydrolyse enzymatique. Cette levure de brasserie a été multipliée essentiellement en anaérobie (la fabrication de la bière étant un processus anaérobie).

15 Les écorces de levure suivant l'invention présentent une teneur totale en glucanes et mannanes de la paroi cellulaire (systématiquement exprimée en masse équivalente de respectivement glucose et mannose - voir méthodes de mesure ci-après) d'au moins 40,0% en masse
 20 sur matières sèches, ainsi qu'une teneur en glycogène (systématiquement exprimée en masse équivalente de glucose - voir méthodes de mesure ci-après) inférieure à 10,0% en masse sur matières sèches

De préférence, les écorces de levure suivant
 25 l'invention présentent une teneur totale en glucanes et mannanes d'au moins 45,0% en masse sur matières sèches, encore de préférence d'au moins 50,0% en masse sur matières sèches

Egalement, de préférence, les écorces de levure
 30 suivant l'invention présentent une teneur en glycogène inférieure à 5,0% en masse sur matières sèches, encore de préférence inférieure à 3,0 % en masse sur matières sèches et plus de préférence encore inférieure à 2,0% en masse sur matières sèches.

35 De manière utile, les écorces de levure suivant

l'invention présentent une teneur en protéines Nx6,25 de 17,0 à 35,0% en masse sur matières sèches, de préférence de 18,0 à 26,0% en masse sur matières sèches

De manière intéressante, les écorces de levure suivant l'invention présentent une teneur en matières sèches d'au moins 90% en masse, de préférence, d'au moins 94% en masse et encore de préférence d'au moins 96 % en masse.

En général, la teneur totale en glucanes et mannanes de l'écorce de levure suivant l'invention est inférieure ou égale à 65% en masse sur matières sèches

Méthode pour la mesure de la teneur en glycogène

On ajoute à un échantillon de 20 mg d'écorces de levure sèches, c'est-à-dire à une teneur en matières sèches d'au moins 90% en masse, 0,5ml de Na_2CO_3 0,25M et on maintient ce mélange à 95°C pendant 4 heures.

Le mélange est ensuite porté à un pH de 5,2 par addition de 0,3ml d'acide acétique 1M et de 1,2ml d'acétate de sodium 0,2M et en mélangeant les ingrédients. On ajoute de l'eau distillée jusqu'à un volume total de 2ml.

0,5 ml de la suspension ainsi obtenue sont incubés pendant 15 heures en présence d'un excès d'amyloglucosidase d'*Aspergillus niger*, telle que commercialisée par la société ROCHE sous le numéro Cat. No. 102 857, à 55°C.

Après centrifugation, on dose le glucose libéré par dosage enzymatique.

Le dosage enzymatique de glucose est décrit notamment dans le manuel « Methods of Biochemical Analysis and Food Analysis - using Single Réagents », publié par BOEHRINGER MANNHEIM GmbH Biochemica, © 1989, pages 50 à 55, et est de préférence réalisé en utilisant le « Test-Combination D-Glucose/-Fructose », Cat. No. 139 106 de la filiale de la société ROCHE : BOEHRINGER MANNHEIM GmbH / R-BIOPHARM GmbH

à Darmstadt, Allemagne.

La quantité (en mg) de glucose ainsi dosée correspond à la quantité de glycogène présente dans l'échantillon exprimée en masse équivalente de glucose.

5

Méthode pour la mesure de la teneur totale en glucanes et mannanes

On soumet un échantillon de 20 mg d'écorces de levure sèches, c'est-à-dire à une teneur en matières sèches d'au moins 90% en masse, à une hydrolyse acide en le mélangeant avec 20 ml de HCl 2N, et on maintient le mélange en tube à vis fermé pendant 4 heures à 103°C en étuve avec agitation toutes les 15mn.

Ensuite, on neutralise la solution acide ainsi obtenue et on dose par voie enzymatique la quantité de glucose et respectivement de mannose dans la solution neutralisée.

Ce dosage enzymatique de glucose et mannose est également décrit aux pages 50 à 55 du manuel cité ci-dessus et est de préférence réalisé en utilisant le « Test-Combination » Cat. No. 139 106.

On fait la différence entre d'une part la quantité de glucose (exprimée en mg) dosée suivant cette méthode et la quantité de glucose (également exprimée en mg) dosée pour ces écorces de levure par la méthode pour la mesure de la teneur en glycogène ci-dessus.

Cette différence (en mg) entre les deux quantités de glucose dosées correspond à la quantité totale de glucanes présente dans l'échantillon, cette quantité étant exprimée en masse équivalente de glucose.

La quantité (en mg) de mannose dosée correspond à la quantité totale de mannanes présente dans l'échantillon, cette quantité étant exprimée en masse équivalente de mannose.

La présente invention concerne en premier lieu un

agent pour le traitement de l'hyperglycémie constitué d'écorces de levure telles que définies ci-dessus, c'est-à-dire les écorces de levure suivant l'invention. Le traitement de l'hyperglycémie concerne principalement la
 5 réduction de la glycémie, c'est à dire du taux de glucose sanguin.

Cet agent suivant l'invention peut être utile dans plusieurs cas d'hyperglycémie, comme notamment les cas énumérés ci-après :

-
- 10 (a) pour le traitement de l'hyperglycémie en cas de diabète de type 2 (le diabète de type 2 étant appelé ci-après « condition (a) ») ;
 - (b) pour le traitement de l'hyperglycémie en cas de diabète de gestation ou grossesse (le diabète de
 15 gestation ou grossesse étant appelé ci-après « condition (b) ») ;
 - (c) pour le traitement de l'hyperglycémie en cas de pré-diabète (le pré-diabète étant appelé ci-après « condition (c) ») ;
 - 20 (d) pour le traitement de l'hyperglycémie post-prandiale (l'état post-prandial étant appelé ci-après « condition (d) »).

La présente invention concerne également un agent pour la prévention de l'hyperglycémie, ledit agent étant
 25 constitué d'écorces de levure suivant l'invention. La prévention de l'hyperglycémie concerne principalement le maintien de la glycémie à des niveaux inférieurs à l'hyperglycémie.

Ledit agent peut, en particulier, être un agent pour
 30 la prévention de l'hyperglycémie en cas d'au moins une des conditions (a), (b), (c) ou (d) telles que définies ci-dessus.

La présente invention concerne aussi un agent pour la stabilisation de la glycémie, ledit agent étant constitué.
 35 d'écorces de levure suivant l'invention. La stabilisation

de la glycémie concerne principalement le maintien de la glycémie à des niveaux inférieurs à l'hyperglycémie et supérieurs à l'hypoglycémie.

Ledit agent peut, en particulier, être un agent
5 pour la stabilisation de la glycémie en cas d'au moins une des conditions (a), (b), (c) ou (d).

L'agent suivant l'invention, dans ses différentes formes de mise en œuvre, peut être administré sous différentes formes ou présentations, seul ou en
10 combinaison avec d'autres ingrédients, comme, par exemple, un ou plusieurs autres ingrédients thérapeutiquement actifs et/ou un ou plusieurs excipients.

Ainsi, la présente invention concerne une préparation pour le traitement de l'hyperglycémie qui comprend des
15 écorces de levure suivant l'invention, telles que définies ci-dessus. La dite préparation comprend en d'autres mots un agent suivant l'invention.

Ladite préparation suivant l'invention peut, en particulier, être une préparation pour le traitement de
20 l'hyperglycémie en cas d'au moins une des condition (a), (b), (c) ou (d).

La présente invention concerne également une préparation pour la prévention de l'hyperglycémie qui comprend des écorces de levure suivant l'invention.

Ladite préparation peut, en particulier, être une
25 préparation pour la prévention de l'hyperglycémie en cas d'au moins une des conditions (a), (b), (c) ou (d).

La présente invention concerne aussi une préparation pour la stabilisation de la glycémie qui comprend des
30 écorces de levure suivant l'invention.

Ladite préparation peut, en particulier, être une préparation pour la stabilisation de la glycémie en cas d'au moins une des conditions (a), (b), (c) ou (d).

La préparation suivant l'une quelconque des formes de
35 réalisation ci-dessus est généralement une préparation

pour administration par voie orale.

La préparation peut notamment se présenter sous forme de comprimé, de capsule, de pilule, de poudre, de granulés ou de suspension.

5 La préparation suivant l'invention peut également comprendre un ou plusieurs agents thérapeutiquement actifs, et notamment un ou plusieurs agents hypoglycémiants. La préparation peut ainsi comprendre une ou plusieurs vitamines, un ou plusieurs minéraux
10 alimentaires, etc.

La préparation peut également comprendre un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

La préparation suivant l'invention peut en particulier se présenter sous forme d'une dose d'ingestion
15 correspondant à une quantité de matières sèches d'écorces de levure suivant l'invention inférieure à 10 g, de préférence de 1 à 8 g, encore de préférence de 1 à 7 g.

La présente invention concerne également l'utilisation dans la préparation d'une composition thérapeutique ou
20 médicament des écorces de levure suivant l'invention, dont différentes formes de réalisation sont définies ci-dessus.

L'invention concerne notamment l'utilisation de ces écorces de levure dans la production d'une des compositions suivant l'invention telle que définie ci-
25 dessus.

La présente invention concerne ainsi l'utilisation d'écorces de levure suivant l'invention dans la préparation d'une composition thérapeutique pour le traitement de l'hyperglycémie.

30 Les écorces de levure suivant l'invention peuvent en particulier être utilisées dans la préparation d'une composition thérapeutique pour le traitement de l'hyperglycémie en cas d'au moins une des conditions (a), (b), (c) ou (d).

35 La présente invention concerne également l'utilisation

d'écorces de levure suivant l'invention dans la préparation d'une composition thérapeutique pour la prévention de l'hyperglycémie.

5 Les écorces de levure suivant l'invention peuvent en particulier être utilisées dans la préparation d'une composition thérapeutique pour la prévention de l'hyperglycémie en cas d'au moins une des conditions (a), (b), (c) ou (d).

10 La présente invention concerne aussi l'utilisation d'écorces de levure suivant l'invention dans la préparation d'une composition thérapeutique pour la stabilisation de la glycémie.

15 Les écorces de levure suivant l'invention peuvent en particulier être utilisées dans la préparation d'une composition thérapeutique pour la stabilisation de la glycémie en cas d'au moins une des conditions (a), (b), (c) ou (d).

La composition pharmaceutique est en règle générale une composition pour administration par voie orale.

20 La composition pharmaceutique peut notamment se présenter sous forme de comprimé, de capsule, de pilule, de poudre, de granulés ou de suspension.

25 Les écorces de levure suivant l'invention peuvent notamment être utilisées dans la préparation d'une composition pharmaceutique comprenant également :

- un ou plusieurs agents thérapeutiquement actifs, et notamment un ou plusieurs agents hypoglycémifiants, et/ou
- une ou plusieurs vitamines, un ou plusieurs minéraux alimentaires, etc.

30 La composition pharmaceutique peut également comprendre un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

35 Les écorces de levure suivant l'invention peuvent en particulier être utilisées pour la préparation d'une composition thérapeutique sous forme d'une dose

d'ingestion correspondant à une quantité de matières sèches d'écorces de levure suivant l'invention inférieure à 10 g, de préférence de 1 à 8 g, encore de préférence de 1 à 7 g.

5 La présente invention concerne en outre une méthode pour le traitement de l'hyperglycémie chez un patient, comprenant l'administration au patient d'un agent suivant l'invention pour le traitement de l'hyperglycémie ou d'une préparation suivant l'invention pour le traitement de
10 l'hyperglycémie.

La méthode pour le traitement de l'hyperglycémie peut en particulier être une méthode pour le traitement de l'hyperglycémie en cas d'au moins une des conditions (a), (b), (c) ou (d).

15 La présente invention concerne également l'utilisation d'un agent ou d'une préparation suivant l'invention dans le traitement de l'hyperglycémie, dans la prévention de l'hyperglycémie ou dans la stabilisation de la glycémie d'un patient.

20 La présente invention concerne également une méthode pour la prévention de l'hyperglycémie chez un patient, comprenant l'administration au patient d'un agent suivant l'invention pour la prévention de l'hyperglycémie ou d'une préparation suivant l'invention pour la prévention de
25 l'hyperglycémie.

La méthode pour la prévention de l'hyperglycémie peut en particulier être une méthode pour la prévention de l'hyperglycémie en cas d'au moins une des conditions (a), (b), (c) ou (d).

30 La présente invention concerne aussi une méthode pour la stabilisation de la glycémie chez un patient, comprenant l'administration au patient d'un agent suivant l'invention pour la stabilisation de la glycémie ou d'une préparation suivant l'invention pour la stabilisation de
35 la glycémie.

La méthode pour la stabilisation de la glycémie peut en particulier être une méthode pour la stabilisation de la glycémie en cas d'au moins une des conditions (a), (b), (c) ou (d).

5 L'invention concerne en particulier une telle méthode dans laquelle l'agent ou la préparation est administré(e) au patient par voie orale.

Les différentes méthodes suivant l'invention peuvent en particulier comprendre l'administration au patient de
10 l'agent ou de la préparation en une dose journalière correspondant à 1 à 10 g, de préférence de 2 à 8 g, encore de préférence de 3 à 6 g d'écorces de levure suivant l'invention, ladite dose journalière pouvant être administrée en une seule dose ou à un seul moment
15 d'administration, comme par exemple au petit-déjeuner, ou encore en plusieurs doses partielles, c'est-à-dire de manière étalée dans la journée.

Les méthodes suivant l'invention peuvent également comprendre une étape de vérification de la glycémie du patient après l'administration de l'agent ou de la
20 préparation.

Ces méthodes peuvent en particulier comprendre une étape de mesure de la glycémie du patient avant l'administration au patient de l'agent ou de la
25 préparation, ainsi qu'une étape de vérification de la glycémie du patient après l'administration au patient de l'agent ou de la préparation.

Exemples

30 A. Méthode d'obtention d'écorces de levure suivant l'invention

Une crème aqueuse (c'est-à-dire une suspension de cellules de levure dans l'eau) de *Sacharomyces cerevisiae*, ayant une teneur en matières sèches entre 12 et 18% en
35 masse est soumise à une hydrolyse à l'aide des enzymes

endogènes desdites cellules de levure, éventuellement avec ajout de protéases exogènes aux cellules de levure, telle que par exemple la papaïne. L'hydrolyse est effectuée à 50°C pendant 24 heures, de manière à solubiliser au moins 5 60% en masse des matières sèches des cellules de levure.

De manière pratique, en général, les autolyses ou hydrolyses enzymatiques selon l'invention sont réalisées entre 45°C et 55°C pendant 18 à 36 heures, sans l'emploi d'aucun enzyme pouvant solubiliser les glucanes ou les 10 mannoprotéines.

On sépare la fraction solubilisée de la fraction insoluble par plusieurs étapes successives de centrifugation et de lavage avec de l'eau.

La fraction insoluble est séchée sur des tambours 15 chauffés jusqu'à une teneur en matières sèches de 95% en masse. Les agglomérats formés sont enlevés par tamisage.

Les écorces de levure ainsi obtenues présentent :

- une teneur en matières sèches de 95% en masse,
- une teneur en protéines Nx6,25 de 20,2% en masse sur 20 matières sèches
- une teneur totale en glucanes et mannanes de 51% sur matières sèches
- une teneur en glycogène de 3% en masse sur matières sèches.

25

B. Prévention et traitement de l'hyperglycémie au moyen d'une préparation suivant l'invention

Une patiente invalide de 82 ans était diagnostiquée comme souffrante de diabète de type 2.

30 Ne pouvant pas participer à des exercices physiques exigeants, le traitement initial était limité à un régime à basse teneur en matières grasses et sucres digestibles.

L'effet réalisé grâce à ce régime était limité. On 35 observait en particulier que la glycémie de la patiente

restait à une teneur en glucose sanguine de 10,0 à 12,0 mmol/litre, sachant qu'une teneur en glucose sanguine entre 4,0 et 7,0 mmol/litre, de préférence entre 4,2 et 6,0 mmol/litre, était recherchée.

5 Par la suite, le régime susmentionné a été complémenté par l'ajout de 3 à 4 g d'écorces de levure telles que décrites sous le point A ci-dessus, aux céréales du petit déjeuner.

10 12 Heures après la première ingestion desdites écorces de levure, la glycémie de la patiente était descendue à 6 mmol de glucose sanguin /litre.

15 En continuant l'ingestion de 3 à 4 g d'écorces de levure par jour lors du petit déjeuner, la glycémie de la patiente a été maintenue pendant au moins 4 mois entre 4,5 et 6 mmol de glucose sanguin /litre.

 Aucune hyperglycémie post-prandiale ne s'est produite pendant ces 4 mois, même après des infractions au régime alimentaire prescrit, comme la consommation de chocolat.

20 Aucun effet secondaire négatif n'a été observé.

11. Aug. ;

REVENDICATIONS

1. Agent pour le traitement de l'hyperglycémie, l'agent
constitué d'écorces de levure du genre *Saccharomyces*
5 *cerevisiae*, lesdites écorces de levure ayant :
- une teneur totale de glucanes et mannanes d'au moins
40,0% en masse sur matières sèches, de préférence d'au
moins 45,0% en masse sur matières sèches et encore de
préférence d'au moins 50,0% en masse sur matières
10 sèches, et
 - une teneur en glycogène inférieure à 10,0% en masse
sur matières sèches, de préférence inférieure à 5,0%
en masse sur matières sèches, encore de préférence
inférieure à 3,0% en masse sur matières sèches, et
15 plus de préférence encore inférieure à 2,0% en masse
sur matières sèches.
2. Agent suivant la revendication 1, dans lequel les
écorces de levure présentent une teneur en matières sèches
20 supérieure ou égale à 90%, de préférence supérieure ou
égale à 94% et encore de préférence supérieure ou égale à
96 % en masse.
3. Agent pour la prévention de l'hyperglycémie, l'agent
25 étant constitué d'écorces de levure telles que définies
dans l'une quelconque des revendications 1 à 2.
4. Agent suivant l'une quelconque des revendications
précédentes, caractérisé en ce que l'hyperglycémie est une
30 hyperglycémie en cas de diabète de type 2.

5. Agent pour la stabilisation de la glycémie, l'agent étant constitué d'écorces de levure telles que définies dans l'une quelconque des revendications 1 à 2.

5 6. Agent suivant la revendication 5 pour la stabilisation de la glycémie en cas de diabète de type 2.

7. Préparation pour le traitement de l'hyperglycémie, préparation comprenant des écorces de levure telles que
10 ~~définies dans l'une quelconque des revendications 1 à 2.~~

8. Préparation pour la prévention de l'hyperglycémie, préparation comprenant des écorces de levure telles que définies dans l'une quelconque des revendications 1 à 2.

15

9. Préparation suivant l'une quelconque des revendications 7 et 8, caractérisée en ce que l'hyperglycémie est une hyperglycémie en cas de diabète de type 2.

20

10. Préparation pour la stabilisation de la glycémie, préparation comprenant des écorces de levure telles que définies dans l'une quelconque des revendications 1 à 2.

25 11. Préparation suivant la revendication 10 pour la stabilisation de la glycémie en cas de diabète de type 2.

12. Utilisation d'écorces de levure telles que définies dans l'une quelconque des revendications 1 à 2, dans la
30 préparation d'une composition thérapeutique pour le traitement de l'hyperglycémie.

13. Utilisation d'écorces de levure telles que définies dans l'une quelconque des revendications 1 à 2, dans la préparation d'une composition thérapeutique pour la prévention de l'hyperglycémie.

5

14. Utilisation suivant l'une quelconque des revendications 12 et 13, caractérisée en ce que l'hyperglycémie est une hyperglycémie en cas de diabète de type 2.

10

15. Utilisation d'écorces de levure telles que définies dans l'une quelconque des revendications 1 à 2, dans la préparation d'une composition thérapeutique pour la stabilisation de la glycémie.

15

16. Utilisation suivant la revendication 15, pour la préparation d'une composition thérapeutique pour la stabilisation de la glycémie en cas de diabète de type 2.

11. Aug. 2003

ABREGE

Agents et préparations pour le traitement ou la prévention
de l'hyperglycémie ou pour la stabilisation de la glycémie
5 à base d'écorces de levure et préparation d'une telle
composition thérapeutique.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☒ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☒ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.